

# **Alder ved debut av IBD og risiko for utvikling av kolorektalcancer.**

**En norsk kohortstudie ved Aker  
Universitetssykehus, Akershus  
Universitetssykehus og Rikshospitalet.**



Prosjektoppgave vår 2009  
Med. stud.: Marte Vestre  
Veileder: Morten H. Vatn  
Biveileder: Stephan Brackmann

# 1. Innholdsfortegnelse

1. Innholdsfortegnelse .....	1
2. Abstract .....	2
3. Bakgrunn .....	3
4. Materiale og metode .....	4
4.1 Studiepopulasjon .....	4
4.1.1. Rekruttering av indekspasienter .....	4
4.1.2. Rekruttering av kontrollpasienter .....	4
4.2. Innsamling av data .....	5
4.3. Fullstendighet av materialet .....	5
4.4. Analyse av data og statistikk .....	6
4.5. Etikk .....	6
5. Resultater .....	7
5.1. Alder ved debut av IBD .....	7
5.2. Type IBD .....	7
5.3. Antall koloskopier .....	7
5.4. Salazopyrin eller 5ASA .....	7
5.5. Multivariat analyse .....	7
6. Diskusjon .....	8
7. Konklusjon .....	11
7.1.1. Figur 1: Rekruttering av indekspasienter .....	12
7.1.2. Figur 2: Rekruttering av kontrollpasienter .....	12
7.1.3. Figur 3: Alder ved debut av IBD i indeks- og kontrollgruppen .....	13
7.1.4. Figur 4: Antall koloskopier i indeks- og kontrollgruppe .....	13
7.2.1. Tabell 1: Distribusjon av ulike faktorer mellom indeks- og kontrollgruppe .....	14
7.2.2. Tabell 2: Resultater fra logistisk regresjonsanalyser .....	14
9. Kilder .....	15

## 2. Abstract

**Background and Aims:** The risk of colorectal cancer (CRC) is increased among patients with inflammatory bowel disease (IBD). Based on a systematic and endoscopic follow up of patients with IBD at three University hospitals in Oslo, clinical and histological material has been available from patients at risk of CRC. The aim of the current study was to investigate age at diagnosis of IBD and the risk of developing CRC in this cohort of patients, adjusted for defined risk factors.

**Methods:** A cohort of patients with the diagnosis of IBD at three hospitals in Oslo prior to 2005, were matched against the CRC files of the Norwegian Cancer Registry. A patient control group (n=271) who did not develop CRC (n=66) was matched for date of birth, gender and years of follow up.

**Results:** Mean age at diagnosis of IBD was 28,9 years in patients with CRC and 32,0 years in patients without CRC (p=0,036). For every yearly increase in age at diagnosis of IBD, the risk of CRC was reduced by a factor of 0,933 (p<0,001). CRC was more likely to occur in patients with UC than CD (OR= 0,180, 95 % CI: 0,074-0,440, p<0,001). Number of colonoscopies and medical treatment were not significant risk factors of CRC.

**Conclusions:** In the present cohort, young age at diagnosis of IBD is a significant independent risk factor of CRC, adjusted for type of IBD. For every yearly increase in age, the risk of CRC decreases with a factor of 0,933. Consequently, odds of developing CRC are 50 % at the age of 10 years, 25 % at 20 years and 12,6 % at 30 years at diagnosis of IBD. This might have consequences for surveillance strategies.

### 3. Bakgrunn

Inflammatorisk tarmsykdom (IBD) er en samlebetegnelse for kroniske inflammasjonstilstander i tarmen. Årsaken er et samspill mellom genetiske faktorer og miljøfaktorer. Med 850 nye tilfeller per år (1,2), er Norge blant de land med høyest insidens i verden. Man skiller hovedsakelig mellom ulcerøs kolitt (UC) og Crohns sykdom (CD). Symptomer oppstår ofte i ung alder, og vedvarer i varierende grad resten av livet. Risiko for tykktarmskreft (CRC) hos pasienter med IBD er økt i forhold til resten av befolkningen. Populasjonsbaserte studier har vist en insidens av CRC på 2,9 % blant UC-pasienter (3) og 0,7 % blant CD-pasienter (4). Som risikofaktorer for CRC ved IBD anses sykdomsvarighet (5), den anatomiske utbredelsen i tarmen (3,4), graden av inflammasjon (6,7) og grad av sykdomsoppfølging, målt i antall legekonsultasjoner per år (8). Medikamentell betennelsesdempende behandling beskytter sannsynligvis mot tykktarmskreft ved IBD (9).

En omdiskutert risikofaktor for CRC ved IBD er alder ved debut av IBD. Ekbom et al. viste i en populasjonsbasert kohort av 3117 UC-pasienter at risikoen for kreft reduseres med 50 % for hver økning i aldersgruppene <15 år, 15-29 år, 30-39 år, 40-49 år, 50-59 år og >60 år. En annen studie fant at tidlig alder ved debut av IBD ikke var en absolutt risikofaktor, men at ung alder ga en lenger sykdomsvarighet og større utbredelse, og dermed økt risiko for CRC (10). Effekten av alder ved debut av IBD i forhold til risikoen for å utvikle tykktarmskreft har hittil ikke blitt undersøkt i Norge.

Vi ønsket å analysere hvorvidt alder ved diagnose av IBD er en risikofaktor for CRC ved IBD i Norge. En kohorte av IBD-pasienter fra Akershus Universitetssykehus, Aker Universitetssykehus og Rikshospitalet ble matchet mot koloncancer i Det Norske Kreftregisteret. Pasienter diagnostisert med CRC fra denne kohorten, ble matchet på alder og kjønn med kohortpasienter som ikke hadde utviklet tykktarmskreft. Risikoen for CRC ved IBD ble estimert ved hjelp av kondisjonert logistisk regresjon, justert for relevante konfunderende faktorer.

## 4. Materiale og metode

### 4.1 Studiepopulasjon

#### 4.1.1. Rekruttering av indekspasienter

Alle pasienter som har vært elektronisk registrert med UC, CD eller ikke-infeksiøs kolitt (ICD-9 og ICD-10 kode) ved Rikshospitalet i perioden 28. februar 1973 til 30. april 2005 (n=3285), ved Akershus Universitetssykehus i perioden 12. desember 1985 til 9. februar 2004 (n=4795) og pasienter fra den prospektive registrerte IBD-kohorten fra Aker Universitetssykehus (1987-2004, n=1010), samt fem pasienter identifisert med CRC ved IBD før 1973 ved Rikshospitalet, ble matchet mot CRC-filene ved det norske kreftregisteret. Blant de 9090 pasientene med en mulig IBD diagnose, var 370 pasienter registrert ved Kreftregistret med neoplasme i kolorektum.

Pasientenes demografi, koloskopibeskrivelser, histologisvar og løpende journalnotater ble revurdert, og parafinpreparater fra kolektomi og endoskopi ble re-analysert. Hos 74 pasienter ble diagnosen adenokarsinom i kolon ved enten UC eller CD bekreftet. Fire pasienter kan ha hatt relevant diagnose, men en av dem avsto fra å delta i studien, mens for de tre andre var ikke biopsien til re-analyse tilgjengelig. Seks pasienter hadde fått CRC diagnosen forut for IBD diagnosen, og ble derfor ekskludert. En pasient ble ekskludert grunnet manglende oppfølgingsdata. Da indekspasientene ble satt opp mot kontrollpasientene, ble en indekspasient ekskludert grunnet manglende kontrollpasienter. Dette resulterte i totalt 66 indekspasienter. (Illustrert i figur 1).

#### 4.1.2. Rekruttering av kontrollpasienter

Kontrollpasientene ble plukket ut fra de 9090 pasientene i grunnkohorten som ikke var registrert med neoplasme i Kreftregistret. En indekspasient ble matchet på kjønn og fødselsdato mot 10 kontrollpasienter. Type IBD, diagnosetidspunkt og siste kontakt med sykehus ble gjennomgått for samtlige pasienter. Minst 10 år med oppfølging ble satt som kriterium. Pasienter med andre non-infeksiøse kolitter og infeksiøse ble ekskludert. 36 pasienter ble ekskludert grunnet manglende samtykke. En kontrollpasient ble ekskludert fordi det viste seg at vedkommende ikke hadde IBD etter gjennomgang av histologi- og koloskopibeskrivelser. Den endelige kontrollpopulasjonen besto av 271 pasienter, herav 197 fra Rikshospitalet og 75 fra Akershus Universitetssykehus. (Illustrert i figur 2).

## 4.2. Innsamling av data

Journalnotater, inklusive koloskopi-, biopsi- og operasjonsbeskrivelser, for indekspasientene og kontrollpasientene ble systematisk gjennomgått. For å få et komplett materiale, ble det sendt ut brev med informasjon om studien og samtykke fra pasientene til andre sykehus og leger som pasientene hadde vært i kontakt med.

Følgende parametere ble registrert:

- *Type IBD*, ulcerøs kolitt (UC) eller morbus Crohn (CD).
- *Diagnosetidspunkt for IBD*, definert ved den datoen man ved koloskopi eller operasjon diagnostiserte IBD.
- *Alder ved IBD diagnose*, beregnet utifra fødselsdato og IBD-diagnosetidspunktet.
- *Antall koloskopier* fra IBD diagnosetidspunktet inntil CRC for indekspasientene og inntil siste kontakt med sykehuset for kontrollpasientene.
- *Dato CRC*, definert ved den datoen man ved koloskopi med biopsi eller operasjon diagnostiserte CRC.
- *Dato 2 år før CRC diagnosen*, ble regnet ut for hver indekspasient. For å definere sammenlignbart tidspunkt tilsvarende 2 år før CRC diagnose hos kontrollpasientene, ble antall år med IBD inntil 2 år før CRC hos indekspasientene lagt til alder ved IBD-diagnosetidspunktet for de tilhørende kontrollpasientene.
- *Intervall IBD-2yCRC* er antall år fra IBD diagnosen ble satt inntil 2 år før CRC.
- *Behandling* med Salazopyrin og Mesalazin 2 år før cancerdiagnosen og etter tilsvarende varighet av IBD hos kontrollpasientene ble registrert for hver pasient etter følgende kategorier;  
0= nei, medikamentet ble til sammen brukt kun ved behov, i mindre enn 4 uker eller ikke i det hele tatt,  
1= ja, medikamentet ble brukt i perioder eller kontinuerlig.

## 4.3. Fullstendighet av materialet

Alder ved debut av IBD, kjønn og type IBD var registrert hos samtlige indeks- og kontrollpasienter. Antall koloskopier var registrert hos 65/66 (99 %) indekspasienter og hos 245/271 (90,4 %) av kontrollpasientene. Totalt i kohorten ble altså 27 (8,0 %) av 337 pasienter sensurert grunnet manglende data. Behandling med Salazopyrin eller Mesalazin kunne registreres hos 179/337 (53,1 %) pasienter i kohorten, herav 59/66 (89,4 %) i indeks-

og 120/271 (44,3 %) i kontrollgruppen. Det manglet data hos 158/337 (46,9 %) pasienter, herav 7/66 (10,6 %) i indeks- og 151/271 (55,7 %) i kontrollgruppen

#### **4.4. Analyse av data og statistikk**

De statistiske analysene ble gjort i SPSS 16.0. Kontinuerlige variabler i forhold til CRC ble sammenliknet ved hjelp av uavhengige t-tester og kategoriske variabler i forhold til CRC ble sammenliknet med Chi-Square analyser. Alder og konfunderende faktorer som påvirker risikoen for CRC ble vurdert i betingede logistiske regresjonsanalyser.

#### **4.5. Etikk**

Prosjektet er tilrådet fra regional etisk komité. Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste (NSD) og datatilsynet har gitt konsesjon for databehandling. Samtykkeerklæring ble sendt ut til samtlige indeks- og kontrollpasienter. Pasientene som ikke samtykket ble ekskludert fra studien. For døde pasienter ble det gitt dispensasjon fra taushetsplikten av Sosial- og Helsedepartementet (SHD) til å innhente informasjon fra journalene.

## **5. Resultater**

### **5.1. Alder ved debut av IBD**

I indeksgruppen (n=66) var gjennomsnittsalderen ved debut av IBD 28,9 år, mens i kontrollgruppen (n=271) var gjennomsnittsalderen 32,0 år (p=0,036) (Figur 3). Betinget logistisk regresjon viser at for hver årlige økning i alder ved debut av IBD, reduseres risikoen for CRC med 0,933 (95 % CI:0,900-0,967, p<0,001).

### **5.2. Type IBD**

Fordelingen av type IBD i kohorten ses i tabell 1. Det var flere pasienter med UC i indeksgruppen enn i kontrollgruppen (p<0,001). Pasienter med CD hadde en lavere risiko for CRC sammenliknet med UC (OR= 0,180, 95 % CI: 0,074-0,440, p<0,001).

### **5.3. Antall koloskopier**

Som vist i figur 4, var det gjennomsnittlig 5,85 koloskopier per pasient i indeksgruppen og 6,70 koloskopier i kontrollgruppen (p=0,320).

### **5.4. Salazopyrin eller 5ASA**

Behandling med Salazopyrin eller Mesalazin 2 år før CRC-diagnosen var ikke relatert til en reduksjon i risiko for CRC (OR= 1,026, 95 % CI:0,521-2,023, p=0,940).

### **5.5. Multivariat analyse**

Som vist i tabell 2, fant vi en uavhengig effekt av alder ved debut av IBD og type IBD på risikoen for å utvikle CRC ved IBD.



## 6. Diskusjon

I denne studien har vi undersøkt om alder ved debut av IBD, justert for relevante konfunderende faktorer, er en risikofaktor for CRC. Resultatene viser at alder ved debut av IBD er en signifikant risikofaktor for CRC, justert for type IBD. Vi fant en invers sammenheng mellom variablene; desto yngre pasienten er ved debut av IBD, desto større risiko for utvikling av CRC. For hver årlige økning i alder, reduseres risikoen for CRC med 0,93. Hos en person som er 10 år ved IBD-diagnose er odds for å utvikle cancer 50 %. Ved IBD diagnostisert hos en 20- eller 30-åring er oddsen redusert til henholdsvis 25 % og 13 %. Resultatene samsvarer med resultatene fra en svensk populasjonsbasert studie av Ekbom et al. (3). Per i dag finnes det ingen andre norske studier som har undersøkt effekten av alder ved debut av IBD og risiko for utvikling av CRC. Vår kohort er en sykehusbasert studie, men da bruk av private sykehus ikke er utbredt i Norge, kan vi si at studien er tilnærmet representativ for den norske befolkningen generelt. Studien vår er dermed sammenliknbar med populasjonsstudien av Ekbom et al. Andre studier har vist at ung alder ikke er en uavhengig risikofaktor for CRC (10, 11). Nevnte studier har imidlertid sett på forskjellen mellom utbredt kolitt og venstresidig kolitt. Det ble her funnet en signifikant forskjell i alder ved debut i de to gruppene, men det var ingen forskjell i sykdomsvarighet før CRC-diagnosen eller i risiko for utvikling av CRC. I vår kohort har vi ikke sett på sykdomsvarighet eller utbredelse av IBD. Følgelig er ikke resultatene våre sammenliknbare med disse studiene.

Type IBD, justert for alder ved IBD-diagnose, er en signifikant risikofaktor for CRC ved IBD i denne kohorten. Resultatene viser at risikoen for CRC hos pasienter med CD utgjør en femtedel av risikoen for CRC hos pasienter med UC. CRC er en kjent risikofaktor ved UC, bekreftet i mange tidligere studier (3, 12-14). Tidligere studier om CRC ved CD er derimot ikke like enstydige. En epidemiologisk studie av Ekbom et al. konkluderte med økt relativ risiko for CRC hos pasienter med CD (4). De samme resultatene ble funnet i en populasjonsbasert studie av Bernstein et al. (12). En annen studie fra Minnesota (15) fant kun en lett økt risiko for CRC blant pasienter med CD, særlig uttalt for menn <30 år ved diagnose, og en mer enn 40 ganger økt risiko for tynntarmskreft. De nevnte studiene har sett på risiko for CRC ved UC og CD hver for seg, i motsetning til vår studie hvor vi har sammenliknet risikoen for utvikling av CRC hos UC-pasienter med risikoen hos CD-pasienter innenfor en kohort. Resultatene er derfor ikke helt sammenliknbare. En annen studie (16) har studert

risiko for CRC ved UC i forhold til CD. I motsetning til vår studie, ble det i denne studien funnet en lik risiko for CRC hos pasienter med UC og pasienter med CD. Imidlertid ble CD-pasientene i denne kohorten selektert på utbredelsen av sykdommen, og kun pasienter med CD utbredt i hele kolon ble inkludert. Dette kan forklare avviket fra våre resultater.

Resultatene viser at antall koloskopier ikke er en signifikant risikofaktor for utvikling av CRC. Materialet i kohorten er ikke komplett i forhold til antall koloskopier, og det mangler data for 8 % av pasientene. Denne faktoren kan ikke alene forklare resultatene vi fant. Det kan ikke utelukkes at det skjuler seg en type-2 feil, og at vi ikke har alle journalnotater for alle pasienter, men man må i tillegg undersøke andre årsaker til at antall koloskopier ikke er en cancerforebyggende effekt i denne studien. Et spørsmål kunne være om vi har registrert et falsk lavt gjennomsnitt i kontrollgruppen.

Flere studier har diskutert verdien av oppfølgingskoloskopier i forhold til utvikling av CRC. En metaanalyse av Collins et al. (17) konkluderte med at det ikke foreligger klare bevis for at oppfølgingskoloskopier forlenger overlevelse hos en pasient med utbredt kolitt. Derimot ble det funnet bevis på at cancer diagnostiseres i et tidligere stadium hos pasienter med oppfølgingskoloskopier.

Flere medikamenter brukes i behandlingen av IBD. Vi valgte å se nærmere på pasienter som har brukt Mesalazin eller Salazopyrin to år før cancer-diagnosen. En stor epidemiologisk studie fra England (9) har vist at ved å se på medisiner to år før cancerdiagnose, kan en med stor sikkerhet si at cancersymptomer ikke påvirker bruk av medisiner. Samme studie viste at regelmessig bruk av 5-ASA er assosiert med en lavere risiko for CRC sammenliknet med uregelmessig bruk, og at Mesalazin er assosiert med en større reduksjon i risiko for CRC enn Salazopyrin (9). To andre kasus-kontroll studier (6,18) fant imidlertid ingen reduksjon i risiko for CRC hos regelmessige 5-ASA-brukere. I denne kohorten fant vi ikke en signifikant forskjell i bruk av medikamentene mellom indeks- og kontrollgruppen. Til tross for at vi ikke har skilt mellom bruk av Salazopyrin og Mesalazin i denne studien, mangler vi data om medisinbruk hos 46,9 % av pasientene i kohorten. Dette viser at medikamentbruk ikke er tilstrekkelig registrert i norske journaler. Resultatene våre kan derfor forklares med at vi har en type-2 feil.

Resultatene fra denne kohorten er valide for reproduksjon. Styrken ved denne studien er at den selekterte populasjonen kan anses som representativ for den generelle IBD-populasjonen i

Norge. Kreftregistret registrerer alle pasienter diagnostisert med kreft i Norge. Pasienter registrert med minst én kontakt med ett av tre store sykehus i Oslo grunnet IBD, ble selektert og matchet mot Kreftregistret. Selvom denne kohorten er sykehusbasert, anser vi sjansen for at IBD-pasienter med lite symptomer på sykdommen ikke har vært i kontakt minst én gang med sykehus som lav, og dermed at effekten av en eventuell utvalgsbias er meget liten. En begrensning ved denne studien er den retrospektive designen. Da pasienter ofte har vært i kontakt med flere sykehus i løpet av sykdomsperioden, er det vanskelig å få et komplett sett av journalnotater. Dette kan ha resultert i en type-2-feil i forhold til antall koloskopier og medikamentbruk. I en prospektiv studie kunne en fått en bedre registrering av nettopp disse parametrene. En prospektiv studiedesign er imidlertid ikke like egnet til oppfølging av pasienter over tid i forhold til utvikling av malignitet på grunn av krav til lang oppfølgingstid og problemer med pasientkontakt. Pasientene i kohorten er selektert på sykdomsvarighet (>10 år), men ikke på sykdomsaktivitet og -utbredelse.

## 7. Konklusjon

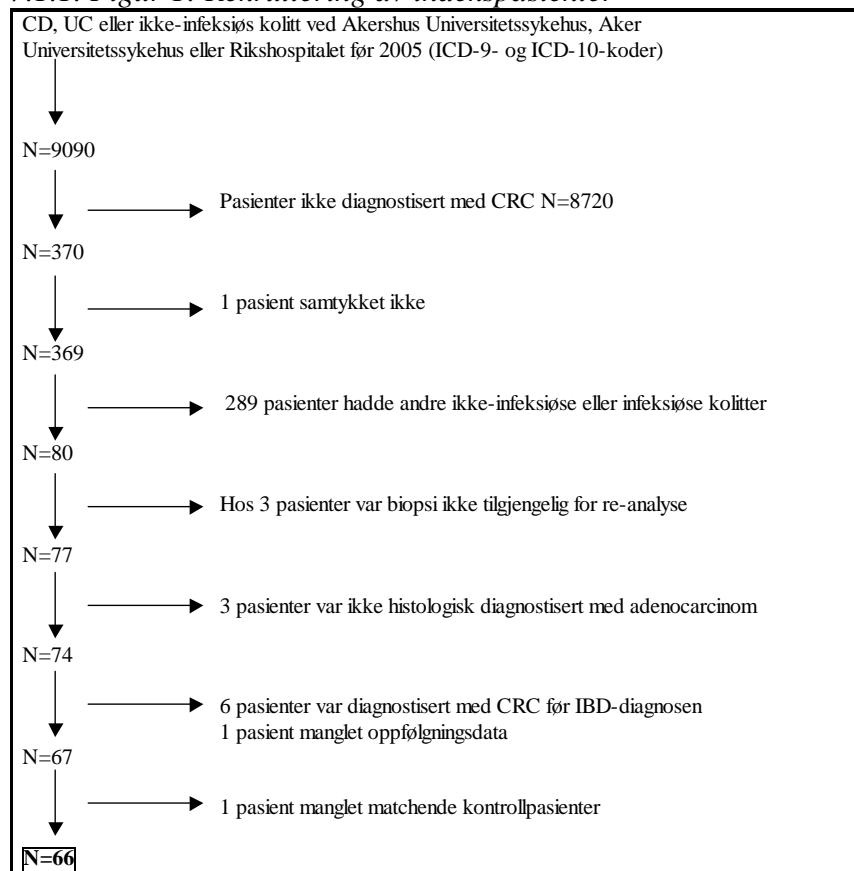
I vår kohort er ung alder ved debut av IBD en uavhengig risikofaktor for CRC.

Gjennomsnittsalderen ved debut av IBD var 28,9 år i indeks- og 32 år i kontrollgruppen. For hver årlige økning i alder ved debut av IBD, reduseres risikoen for CRC med 0,93.

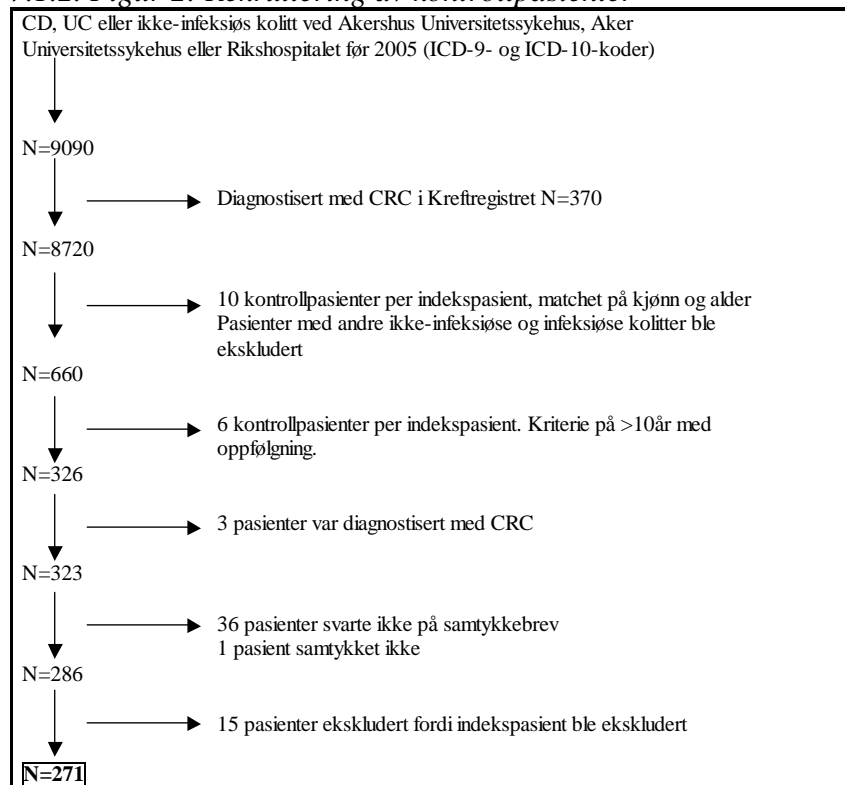
Oppfølging og screeningprogram bør vurderes hos pasienter som får IBD i ung alder, men mer forskning på området er nødvendig. Type IBD, men ikke antall koloskopier og medikamentbruk, var assosiert med en økt risiko for CRC.

## 8. Tabeller

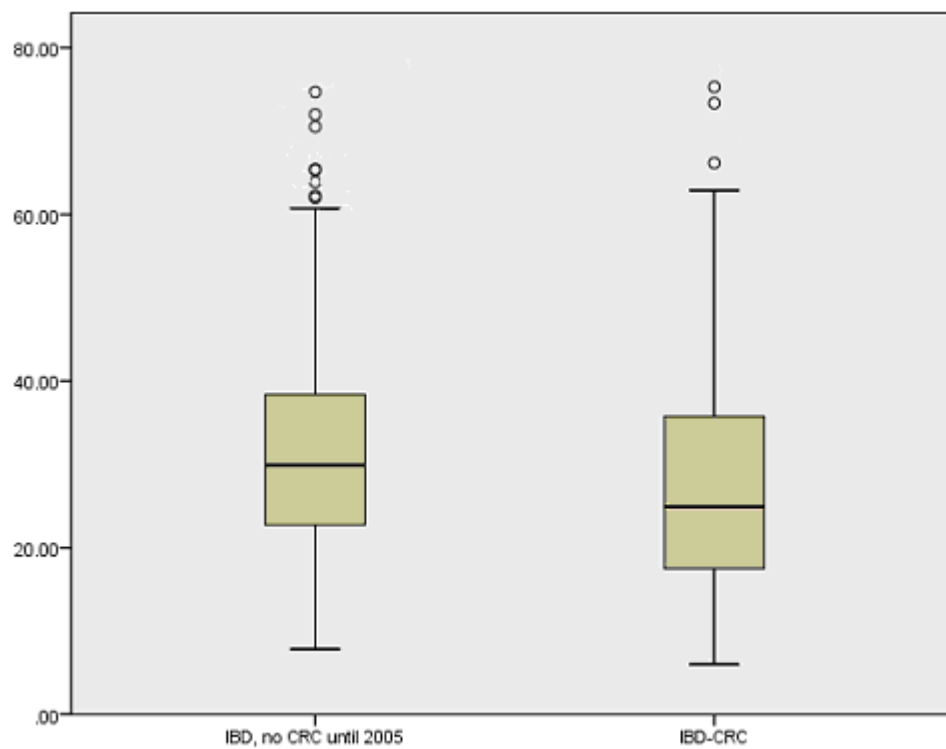
### 7.1.1. Figur 1: Rekruttering av indekspasienter



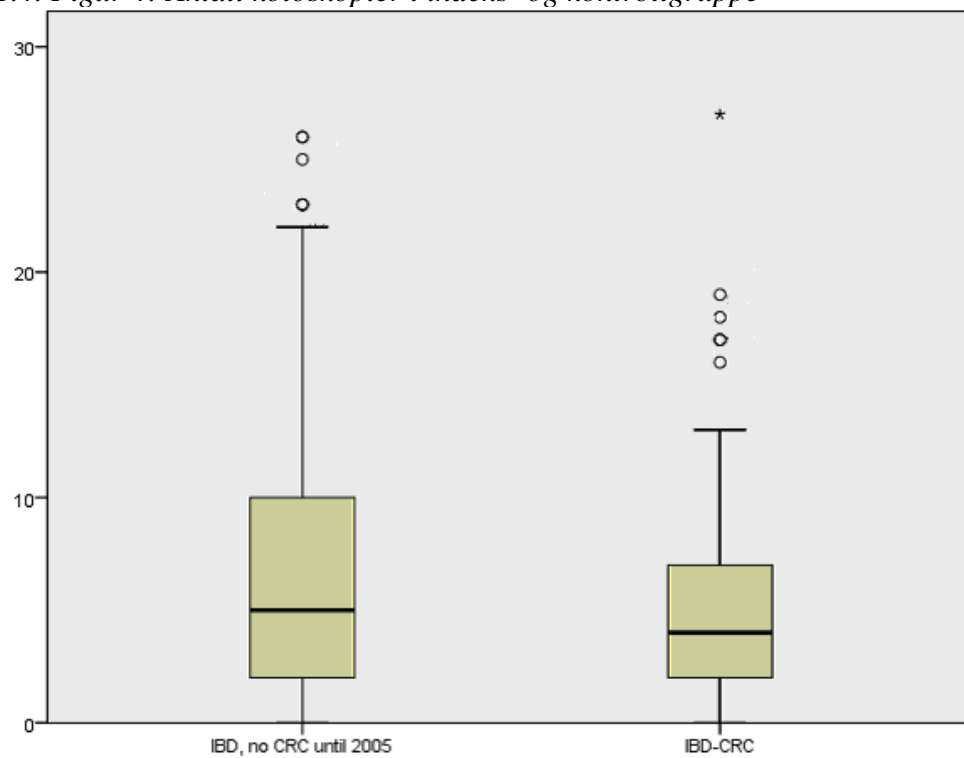
### 7.1.2. Figur 2: Rekruttering av kontrollpasienter



7.1.3. Figur 3: Alder ved debut av IBD i indeks- og kontrollgruppen



7.1.4. Figur 4: Antall koloskopier i indeks- og kontrollgruppe



7.2.1. Tabell 1: Forekomst av ulike faktorer hos indeks- og kontrollgruppe

Faktor	Indeksgruppe (n=66)		Kontrollgruppe (n=271)	
	n	%	n	%
<i>Kjønn</i>				
Menn	50	76,0	207	76,0
Kvinner	16	24,0	64	24,0
<i>Type IBD</i>				
UC	60	91,0	172	63,5
CD	6	9,0	99	36,5
<i>5-ASA/Salazopyrin</i>				
Ja	38	57,6	72	26,6
Nei	21	31,9	48	17,7
Mangler data	7	10,6	151	55,7

7.2.2. Tabell 2: Resultater fra logistisk regresjonsanalyser

Variabler	Univariabel logistisk regresjon				Multivariabel logistisk regresjon			
	B	OR	95% CI	P-verdi	B	Justert OR	95%CI	P-verdi
Alder	-0,069	0,933	0,900-0,967	<0,001	-0,063	0,939		0,000
Type IBD	-1,714	0,18	0,074-0,440	<0,001	-1,624	0,197		0,000
Antall koloskopier	-0,027	0,974	0,923-1,027	0,329	I.I.			
5-ASA eller Salazopyrin	0,026	1,026	0,521-2,023	0,940	I.I.			

I.I: Ikke inkludert

## 9. Kilder

1. Moum B, Vatn MH, Ekbom A, et al. Incidence of ulcerative colitis and indeterminate colitis in four counties of Southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:362-6.
2. Moum B, Vatn MH, Ekbom A, et al. Incidence of Crohn's disease in four counties of southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:355-61.
3. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population based study. *New England Journal of Medicine* 1990;323:1228-1233.
4. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990;336:357-9.
5. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-535.
6. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004;126:451-9.
7. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007;133:1099-105.
8. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, et al. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:145-53.
9. van Staa TP, Card T, Logan RF, et al. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut* 2005;54:1573-8.
10. Sugita A, Sachar DB, Bodian C, Ribiero MB, Aufses AH, Greenstein AJ. Colorectal cancer in ulcerative colitis. Influence of anatomical extent and age at onset on colitis-cancer interval. *Gut* 1991;31:167-169.
11. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, et al. Cancer in universal and left sided ulcerative colitis: factors determining risk. *Gastroenterology* 1979;77:290-4.
12. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: A population-based study. *Cancer* 2001;91:854-862.
13. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, David G, Pandur T, et al. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. *Inflammatory bowel disease* 2006;3:205-211.
14. Xie J, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14(3):378-389.
15. Jess T, Loftus EV, Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2006;130:1039-1046.
16. Gillen CD, Walmsley RS, Prior P et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis.
17. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;2:1-18.
18. Bernstein CN, Blanchard JF, Metge C, Yogendran M. Does the use of 5-aminosalicylates in inflammatory bowel disease prevent the development of colorectal cancer? *American Journal of Gastroenterology* 2003;98:2784-2788.